

**Novel imidazopyridines and purines, medicaments containing these compounds, and processes for their preparation**

Patent Number: DE3722992

Publication date: 1989-01-19

Inventor(s): HAUEL NORBERT DIPL CHEM DR (DE); HEIDER JOACHIM DIPL CHEM DR (DE); DIEDEREN WILLI DR (DE); MEEL JACQUES VAN DR (DE)

Applicant(s): THOMAE GMBH DR K (DE)

Requested Patent:  DE3722992

Application Number: DE19873722992 19870711

Priority Number (s): DE19873722992 19870711

IPC Classification: C07D471/04 C07D473/00 ; A61K31/44 ; A61K31/505 ; C07D207/335 ; C07D227/04 ; C07D247/00 C07D255/02 ; C07D269/00 ; C07D283/00 ; C07D307/38 ; C07D333/06

EC Classification: C07D471/04, C07D473/00

Equivalents:

**Abstract**

The invention relates to novel imidazo derivatives of the formula  $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}=\text{C}(\text{R}^3)\text{C}(\text{R}^4)=\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$  in which A and B together with the two carbon atoms lying in between denote a pyridine or pyrimidine ring and R denotes a 5- or 6-membered heteroaromatic ring bonded via a carbon atom, which can contain an oxygen or sulphur atom, 1, 2 or 3 nitrogen atoms, an oxygen or sulphur atom and one or two nitrogen atoms, where an imino group which may be present can be substituted by an alkyl, alkanoyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl or dialkylamino group and an abovementioned heteroaromatic ring in the carbon ring system can simultaneously be substituted by one or two alkyl groups and an abovementioned pyridyl ring must additionally be mono- or disubstituted by halogen atoms, hydroxyl, alkoxy, alkylmercapto, amino, alkylamino, dialkylamino, piperidino, morpholino, piperazine or N-alkylpiperazine groups, their 1H-automers and their acid addition salts. The novel compounds and their physiologically tolerable acid addition salts have useful pharmacological properties, in particular an action on the blood pressure and on the contractility of the heart muscle and also antithrombotic actions, and can be prepared by processes known per se.

Data supplied from the esp@cenet database - 12

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

(12) **Offenl. gungsschrift**  
(11) **DE 3722992 A1**

(51) Int. Cl. 4:

**C07D 471/04**

C 07 D 473/00

A 61 K 31/44

A 61 K 31/505

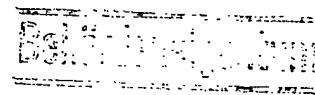
// (C07D 471/04,

233;64)C07D 207:335

,227:04,247:00,

255:02,269:00,283:00,

307:38,333:06



(71) Anmelder:

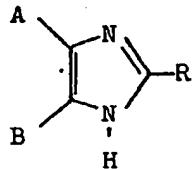
Dr. Karl Thormae GmbH, 7950 Biberach, DE

(72) Erfinder:

Hauel, Norbert, Dipl.-Chem. Dr., 7950 Biberach, DE;  
Heider, Joachim, Dipl.-Chem. Dr., 7951 Warthausen,  
DE; Diederer, Willi, Dr.; Meel, Jacques van, Dr.,  
7950 Biberach, DE

(54) Neue Imidazo-pyridine und Purine, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft neue Imidazoderivate der Formel



, (I)

no- oder N-Alkyl-piperazinogruppen mono- oder disubstituiert sein muß, bedeuten, deren 1H-Tautomere und deren Säureadditionssalze.

Die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Wirkung auf den Blutdruck und auf die Kontraktilität des Herzmuskel sowie antithrombotische Wirkungen und lassen sich nach an und für sich bekannten Verfahren herstellen.

in der

A und B zusammen mit den beiden dazwischenliegenden Kohlenstoffatomen einen Pyridin- oder Pyrimidinring und R einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 5- oder 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, welcher ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, ein, zwei oder drei Stickstoffatome, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthalten kann, wobei eine gegebenenfalls vorhandene Iminogruppe durch eine Alkyl-, Alkanoyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann und gleichzeitig ein vorstehend erwähnter heteroaromatischer Ring im Kohlenstoffgerüst durch ein oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann und zusätzlich ein vorstehend erwähnter Pyridylring durch Halogenatome, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkymercaptop-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazi-

**DE 3722992 A1**

File

## Patentansprüche

## 1. Neue Imidazoderivate der Formel



in der

15 A und B zusammen mit den beiden dazwischenliegenden Kohlenstoffatomen einen Pyridin- oder Pyrimidinring und

R einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 5- oder 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, welcher ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, ein, zwei oder drei Stickstoffatome, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthalten kann, wobei eine gegebenenfalls vorhandene Iminogruppe durch eine Alkyl-, Alkanoyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminogruppe substituiert sein kann und gleichzeitig ein vorstehend erwähnter heteroatomatischer Ring im Kohlenstoffgerüst durch ein oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann und zusätzlich ein vorstehend erwähnter Pyridyrlring durch Halogenatome, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Alkyl-piperazinogruppen mono- oder disubstituiert sein muß, wobei jeweils der Alkylteil der vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkoxy- und Alkanoylgruppen 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

30 bedeuten, deren I<sub>H</sub>-Tautomere und deren Säureadditionssalze.  
 2. Neue Imidazoderivate der Formel I gemäß Anspruch 1, in den

### 2. Neue Imidazoderivate der Formel I gemäß Anspruch 1, in der

**A und B** wie im Anspruch 1 definiert sind und  
**R** eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Isoxazolyl- oder Pyrazolylgruppe, wobei eine gegebenenfalls vorhandene Iminogruppe durch eine Methyl-, Acetyl-, Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, oder eine 3- oder 4-Pyridylgruppe, welche durch Chloratome, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Methylmercapto-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Piperidino-, Morpholino- oder N-Methylpiperazinogruppen in 2-, 4- und/oder 6-Stellung mono- oder disubstituiert sein muß, bedeuten,

40 deren LH-Tautomere und deren Säureadditionssalze.  
3. Neue Imidazoderivate der Formel gemäß Anspruch 1 in der

deren  $\text{IH}$ -Tautomere und deren Säureadditionsalalte.

45 A und B wie im Anspruch 1 definiert sind und  
R eine 2,6-Dimethoxy-3-pyridyl-, 2-Ethoxy-6-methoxy-3-pyridyl-, 2,6-Dimethylmercapto-3-pyri-  
dyl-, 24-Dimethoxy-5-pyridyl- und 5-Methyl-3-pyrazolylgruppe bedeutet,

deren  $\text{^1H}$ -Tautomere und deren Säureadditionssalze.

4. 2-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-c]pyridin, dessen IH-Tautomere und dessen Säureadditions-salze.

50 saize.  
5. 2-(2-Ethoxy-6-methoxy-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-b]pyridin, dessen IH-Tautomere und dessen Säureadditionssalze.

6. Physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.  
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches  
Säureadditionssalz der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, das in einem oder mehreren inerten Trägerstoffen

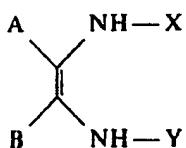
55 ches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren ierten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 oder eines physiologisch verträglichen Säureadditionssalzes gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von

60 Herzinsuffizienzen unterschiedlicher Genese, zur Behandlung und zur Prophylaxe der Embolie bei Venenerkrankungen, zur Prophylaxe der Arteriosklerose und zur Metastasenprophylaxe geeignet ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 oder ein physiologisch verträglicher Zusatzadditivum gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünner

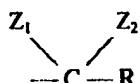
65 10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet daß eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellte Verbindung der Formel



5

in der

A und B wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind,  
 einer der Reste X oder Y ein Wasserstoffatom und andere der beiden Reste X und Y oder beide Reste X  
 und Y eine Gruppe der Formel



15

darstellen, in der

R wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist,  
 Z<sub>1</sub> und Z<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder  
 gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder  
 Z<sub>1</sub> und Z<sub>2</sub>, zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1  
 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylendithiogruppe mit  
 jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20

25

cyclisiert wird und gewünschtenfalls anschließend

eine so erhaltene Verbindung der Formel I, in der der heteroaromatische Ring eine Iminogruppe enthält,  
 mittels Alkylierung, Alkanoylierung oder Carbamoylierung in eine entsprechende Verbindung der Formel I  
 übergeführt wird oder

30

eine so erhaltene Pyridylverbindung der Formel I, welche durch Halogenatome mono- oder disubstituiert  
 ist, mittels eines entsprechenden Amins oder Alkoholats in eine entsprechende Amino-, Alkoxy- oder  
 Alkylmercaptoverbindung übergeführt wird oder

35

eine so erhaltene Pyridylverbindung der Formel I, welche durch Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert  
 ist, mittels Etherspaltung in eine entsprechende Hydroxyverbindung übergeführt wird oder

35

eine so erhaltene Verbindung der Formel I in ihr Säureadditionssalz, insbesondere in ihr physiologisch  
 verträgliches Säureadditionssalz mit einer anorganischen oder organischen Säure, übergeführt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel  
 durchgeführt wird.

40

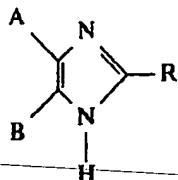
12. Verfahren nach den Ansprüchen 10 und 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart  
 eines Acylierungsmittels, eines Kondensationsmittels oder einer Base durchgeführt wird.

13. Verfahren nach den Ansprüchen 10, 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei  
 Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemis-  
 ches, durchgeführt wird.

45

### Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Imidazopyridine und Purine der Formel



50

(I)

55

deren IH-Tautomere, deren Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung deren phy-  
 siologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle  
 pharmakologische Eigenschaften aufweisen, nämlich eine blutdrucksenkende, positiv-inotrope und/oder anti-  
 thrombotische Wirkung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

60

In der obigen Formel I bedeutet

A und B zusammen mit den beiden dazwischenliegenden Kohlenstoffatomen einen Pyridin- oder Pyrimidin-  
 ring und

65

R einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen 5- oder 6gliedrigen heteroaromatischen Ring, welcher  
 ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, ein, zwei oder drei Stickstoffatome, ein Sauerstoff- oder Schwei-  
 felatom und ein oder zwei Stickstoffatome enthalten kann, wobei

eine gegebenenfalls vorhandene Iminogruppe durch eine Alkyl-, Alkanoyl-, Aminocarbonyl-, Alky-laminocarbonyl- oder Dialkylamino-Gruppe substituiert sein kann und gleichzeitig ein vorstehend erwähnter heteroatomatischer Ring im Kohlenstoffgerüst durch ein oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann und  
 5 zusätzlich ein vorstehend erwähnter Pyridyrlring durch Halogenatome, Hydroxy-, Alkoxy-, Alkyl-mercato-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Alkyl-piperazinogruppen mono- oder disubstituiert sein muß, wobei jeweils der Alkylteil der vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkoxy- und Alkanoylgruppen 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die neuen Imidazo[4,5-b]pyridine, Imidazo[4,5-c]pyridine und Purine der Formel I, deren IH-Tautomere, deren Säureadditionssalze, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Für die bei der Definition des Restes R eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise die der  
 2-Furanyl-, 5-Methyl-2-furanyl-, 3-Furanyl-, 5-Ethyl-3-furanyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, N-Methyl-2-pyrrolyl-,  
 15 N-Ethyl-2-pyrrolyl-, N-Methyl-3-pyrrolyl-, N-Ethyl-3-pyrrolyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 5-Methyl-2-thienyl-,  
 5-n-Propyl-2-thienyl-, 2-Pyrazinyl-, 2-Pyrimidyl-, 4-Pyrimidyl-, 5-Thiazolyl-, 2-Thiazolyl-,  
 2-Oxazolyl-, 5-Oxazolyl-, 4-Methyl-5-oxazolyl-, 4-Methyl-3-isooxazolyl-, 5-Methyl-3-isooxazolyl-, 4-Pyrazolyl-,  
 5-Methyl-3-pyrazolyl-, N-Methyl-5-methyl-3-pyrazolyl-, N-Ethyl-5-methyl-3-pyrazolyl-,  
 N-Acetyl-5-methyl-3-pyrazolyl-, N-Aminocarbonyl-5-methyl-3-pyrazolyl-,  
 20 N-Methylaminocarbonyl-5-methyl-3-pyrazolyl-, N,N-Dimethylaminocarbonyl-5-methyl-3-pyrazolyl-,  
 3-Triazolyl-, 2-Amino-3-pyridyl-, 2-Methylamino-3-pyridyl-, 2-Dimethylamino-3-pyridyl-,  
 2-n-Propylamino-3-pyridyl-, 2-Diethylamino-3-pyridyl-, 2-Chlor-3-pyridyl-, 2-Brom-3-pyridyl-,  
 2-Hydroxy-3-pyridyl-, 2-Methoxy-3-pyridyl-, 2-Ethoxy-3-pyridyl-, 2-n-Propoxy-3-pyridyl-,  
 25 2-Mercapto-3-pyridyl-, 2-Ethylmercapto-3-pyridyl-, 2-Piperidino-3-pyridyl-, 2-Morpholino-3-pyridyl-,  
 2-Piperazino-3-pyridyl-, 2-N-Methyl-piperazino-3-pyridyl-, 2-N-Ethyl-piperazino-3-pyridyl-,  
 2-N-Isopropyl-piperazino-3-pyridyl-, 4-Amino-3-pyridyl-, 4-Methylamino-3-pyridyl-,  
 4-Dimethylamino-3-pyridyl-, 4-n-Propylamino-3-pyridyl-, 4-Diethylamino-3-pyridyl-, 4-Chlor-3-pyridyl-,  
 4-Brom-3-pyridyl-, 4-Hydroxy-3-pyridyl-, 4-Methoxy-3-pyridyl-, 4-Ethoxy-3-pyridyl-, 4-n-Propoxy-3-pyridyl-,  
 4-Mercapto-3-pyridyl-, 4-Ethylmercapto-3-pyridyl-, 4-Piperidino-3-pyridyl-, 4-Morpholino-3-pyridyl-,  
 30 4-Piperazino-3-pyridyl-, 4-N-Methyl-piperazino-3-pyridyl-, 4-N-Ethyl-piperazino-3-pyridyl-,  
 4-N-Isopropyl-piperazino-3-pyridyl-, 2,6-Dichlor-4-pyridyl-, 2,6-Dimethoxy-4-pyridyl-, 2,6-Diethoxy-4-pyridyl-,  
 2-Ethoxy-6-methoxy-4-pyridyl-, 2-Chlor-6-amino-4-pyridyl-, 2-Chlor-6-methylamino-4-pyridyl-,  
 2-Chlor-6-dimethylamino-4-pyridyl-, 2-Chlor-6-diethylamino-4-pyridyl-, 2-Hydroxy-6-methoxy-4-pyridyl-,  
 2-Hydroxy-6-ethoxy-4-pyridyl-, 26-Dimethylmercapto-4-pyridyl-, 2-Methoxy-6-methylmercapto-4-pyridyl-,  
 35 2-Methoxy-6-n-propylmercapto-4-pyridyl-, 2,6-Dichlor-3-pyridyl-, 2,6-Dimethoxy-3-pyridyl-,  
 2,6-Diethoxy-3-pyridyl-, 2-Ethoxy-6-methoxy-3-pyridyl-, 2-Chlor-6-amino-3-pyridyl-,  
 2-Chlor-6-methylamino-3-pyridyl-, 2-Chlor-6-dimethylamino-3-pyridyl-, 2-Chlor-6-diethylamino-3-pyridyl-,  
 2-Hydroxy-6-methoxy-3-pyridyl-, 2-Hydroxy-6-ethoxy-3-pyridyl-, 26-Dimethylmercapto-3-pyridyl-,  
 2-Methoxy-6-methylmercapto-3-pyridyl-, 2-Methoxy-6-n-propylmercapto-3-pyridyl-,  
 40 2,4-Dimethoxy-3-pyridylgruppe, 2,4-Dichlor-5-pyridyl-, 2,4-Dimethoxy-5-pyridyl-, 2,4-Diethoxy-5-pyridyl-,  
 2-Ethoxy-4-methoxy-5-pyridyl-, 2-Chlor-4-amino-5-pyridyl-, 2-Chlor-4-methylamino-5-pyridyl-,  
 2-Chlor-4-dimethylamino-5-pyridyl-, 2-Chlor-4-diethylamino-5-pyridyl-, 2-Hydroxy-4-methoxy-5-pyridyl-,  
 2-Hydroxy-4-ethoxy-5-pyridyl-, 24-Dimethylmercapto-5-pyridyl-, 2-Methoxy-4-methylmercapto-5-pyridyl-,  
 2-Methoxy-4-n-propylmercapto-5-pyridyl-, oder 2,4-Dimethoxy-5-pyridylgruppe in Betracht.

45 Bevorzugte Verbindungen der obigen Formel I sind diejenigen, in denen

A und B wie eingangs definiert sind und

R eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Isoxazolyl- oder Pyrazolylgruppe, wobei eine gegebenenfalls vorhandene Iminogruppe durch eine Methyl-, Acetyl-, Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann, oder eine 3- oder 4-Pyridylgruppe, welche durch Chloratome, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Methylmercapto-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Piperidino-, Morpholino- oder N-Methylpiperazinogruppen in 2-, 4- und/oder 6-Stellung mono- oder disubstituiert sein muß,

55 deren IH-Tautomere und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

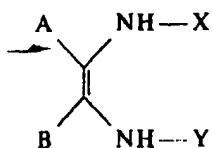
60 A und B wie eingangs definiert sind und

R eine 2,6-Dimethoxy-3-pyridyl-, 2-Ethoxy-6-methoxy-3-pyridyl-, 2,6-Dimethylmercapto-3-pyridyl-, 2,4-Dimethoxy-5-pyridyl- und 5-Methyl-3-pyrazolylgruppe bedeutet,

deren IH-Tautomere und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Erfnungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach folgendem Verfahren:

Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellten Verbindung der Formel



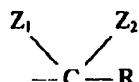
(II)

5

in der

A und B wie eingangs definiert sind,  
einer der Reste X oder Y ein Wasserstoffatom und der andere der beiden Reste X und Y oder beide Reste X und Y eine Gruppe der Formel

10



15

darstellen, in der

R wie eingangs definiert ist,

Z<sub>1</sub> und Z<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oderZ<sub>1</sub> und Z<sub>2</sub>, zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20

Die Cyclisierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylool, Glycol, Glycolmonomethylether, Diethylenglycoldimethylether, Sulfolan, Dimethylformamid, Tetralin oder in einem Überschuß des zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel II verwendeten Acylierungsmittel, z. B. in dem entsprechenden Nitril, Anhydrid, Säurehalogenid, Ester, Amid oder Methojodid, beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Essigsäureanhydrid oder gegebenenfalls auch in Gegenwart einer Base wie Kaliummethylat oder Kaliumtert.-butylat durchgeführt. Die Cyclisierung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel und/oder Kondensationsmittel durchgeführt werden.

25

Erhält man erfundungsgemäß eine Verbindung der Formel I, in der der heteroaromatische Ring eine Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung, Alkanoylierung oder Carbamoylierung in eine entsprechende Verbindung der Formel I übergeführt werden oder  
eine Pyridylierbindung der Formel I, welche durch Halogenatome mono- oder disubstituiert ist, so kann diese durch Umsetzung mittels eines entsprechenden Amins oder Alkoholats in eine entsprechende Amino-, Alkoxy- oder Alkylmercaptoverbindung übergeführt werden oder  
eine Pyridylierbindung der Formel I, welche durch Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert ist, so kann diese mittels Etherspaltung in eine entsprechende Hydroxyverbindung übergeführt werden.

30

Die nachträgliche Alkylierung, Alkanoylierung oder Carbamoylierung wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Acetonitril oder Dimethylformamid, z. B. die Alkylierung mit einem Alkylierungsmittel wie Methyljodid, Ethylbromid, n-Propylbromid oder Dimethylsulfat, die Alkanoylierung mit einem Alkanoylierungsmittel wie einem entsprechenden Ester, Anhydrid, Säurehalogenid oder mit einer entsprechenden Alkansäure in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyldiimidazol, und die Carbamoylierung mit einem entsprechenden Isocyanat oder einem entsprechenden N,N-Dialkylcarbaminsäurehalogenid, gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Natriumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

35

Der nachträgliche Halogenaustausch wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dioxan oder Dimethylformamid mit einem entsprechenden Amin wie Ammoniak, Dimethylamin, Piperidin, Morphin oder N-Methylpiperazin oder mit einem entsprechenden Alkoholat wie Natriumethylat, Kaliummethylat, Natriumisopropylat oder Natriummethylmercaptid, wobei jedoch zweckmäßigerweise ein Überschuß des eingesetzten Amins oder des entsprechenden Alkohols als Lösungsmittel verwendet wird, gegebenenfalls in einem Druckgefäß bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C durchgeführt.

45

Die nachträgliche Etherspaltung wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Ethylenchlorid vorzugsweise in Gegenwart einer Säure, beispielsweise in Gegenwart einer Lewis-Säure wie Bortribromid und anschließende Hydrolyse des gebildeten Additionsproduktes, bei Temperaturen zwischen -50 und 100°C durchgeführt.

50

Die erfundungsgemäß erhaltenen neuen Verbindungen können anschließend gewünschtenfalls in ihre Säure-additionssalze übergeführt werden. Die so erhaltenen Verbindungen lassen sich ferner zur pharmazeutischen Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführen. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure in Betracht.

60

65

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II sind teilweise literaturbekannt bzw. man erhält sie nach literaturbekannten Verfahren. S. erhält man beispielsweise die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II durch Acylierung der entsprechenden o-Diamin verbindungen bzw. durch Reduktion der entsprechenden Acylamino-nitro-Verbindungen.

5 Wie bereits eingangs erwähnt weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren IH-Tautomere und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze bei einer langen Wirkungsdauer überlegene pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine blutdrucksenkende, positiv-inotrope und/oder antithrombotische Wirkung.

10 Beispielsweise wurden die Verbindungen

- A = 2-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-c]pyridin,
- B = 2-(2-Ethoxy-6-methoxy-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-b]pyridin,
- C = 2-(2-Methoxy-6-methylmercapto-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-c]pyridin und
- D = 8-(2-Ethoxy-6-methoxy-3-pyridyl)-purin

15 auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt untersucht:

#### Bestimmung der Blutdruckwirkung und der positiv inotropen Wirkung an der narkotisierten Katze

20 Die Untersuchungen wurden an Katzen durchgeführt, die mit Pentobarbital-Natrium (40 mg/kg i.p.) narkotisiert waren. Die Tiere atmeten spontan. Der diastolische arterielle Blutdruck wurde in der Aorta abdominalis mit einem Statham-Druckwandler (P 23 Dc) gemessen. Für die Erfassung der positiv inotropen Wirkung wurde mit einem Kathetertipmanometer (Millar — PC-350 A) der Druck in der linken Herzkammer gemessen. Daraus wurde der Kontraktilitätsparameter  $dp/dt_{max}$  mittels eines Analogdifferenzierers gewonnen. Die zu untersuchenden Substanzen wurden in eine Vena femoralis injiziert. Als Lösungsmittel diente Polydiol 200. Jede Substanz wurde an mindestens 2 Katzen geprüft.

25 Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Mittelwerte:

	Substanz	Dosis mg/kg i.v.	Zunahme von $dp/dt$ in %	Änderung des Blutdrucks in mm Hg
30	A	1	+ 68	-25
35	B	2	+155	+48
	C	2	+102	+30
	D	2	+ 71	-33

40 Die neuen Verbindungen sind gut verträglich, so konnte bei der Untersuchung der Substanzen keinerlei herztoxische Wirkungen bzw. Kreislaufschäden beobachtet werden.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze zur Behandlung von Herzinsuffizienzen unterschiedlicher Genese, da sie die Kontraktionskraft des Herzens steigern und durch die Blutdrucksenkung die Entleerung des Herzens erleichtern, zur Behandlung und zur Prophylaxe thrombo-embolischer Erkrankungen wie Coronarinfarkt, Cerebralinfarkt, sogen. transient ischaemic attacks, Amaurosis fugax, zur Prophylaxe der Arteriosklerose und zur Metastasenprophylaxe.

45 Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise zwei bis viermal täglich 0,3 bis 4 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,3 bis 2 mg/kg Körpergewicht. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesium-Stearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/stearat, Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltige Substanzen wie Hartfett oder deren geeignete Gemische, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

55 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

#### Beispiel 1

##### 60 2-(Furan-2-yl)-IH-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid

65 6,5 g (50 mMol) Furan-2-carbonsäurechlorid und 5,5 g (50 mMol) 2,3-Diamino-pyridin werden in 50 ml Phosphoroxychlorid 3,5 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 200 ml Eiswasser zersetzt, mit Kaliumcarbonat neutralisiert und mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt. Das dabei ausgefallene Produkt wird abgesaugt, getrocknet und mit ätherischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt.

Ausbeute: 4,66 g (42,0% der Theorie),

# OS 37 22 992

Schmelzpunkt: 284°C  
 Berechnet: C 54,19, H 3,64, N 18,96, Cl 16,00%;  
 Gefunden: C 54,11, H 3,60, N 18,77, Cl 15,77%.

## Beispiel 2

5

### 8-(2-Chlor-6-dimethylamino-4-pyridyl)-purin

0,5 g (2,88 mMol) 8-(2,6-Dichlor-4-pyridyl)-purin werden mit 10 ml einer gesättigten Dimethylaminlösung in Ethanol 5 Stunden in einer Stahl-Bombe auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Wasser verrieben, abgefiltert und mit Wasser gewaschen. Dann wird aus ca. 150 ml Ethanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

10

Ausbeute: 0,19 g (37% der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 270°C  
 Berechnet: C 52,46, H 4,04, N 30,59, Cl 12,91%;  
 Gefunden: C 52,27, H 4,21, N 30,64, Cl 12,65%.

15

## Beispiel 3

20

### 2-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-c]pyridin

Hergestellt aus 3,4-Diamino-pyridin und 2,6-Dimethoxynicotinsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

25

Ausbeute: 10% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 188—190°C  
 Berechnet: C 60,92, H 4,72, N 21,86%;  
 Gefunden: C 60,72, H 4,78, N 21,77%.

30

## Beispiel 4

### 2-(2-Methoxy-6-methylmercapto-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-c]pyridin

Hergestellt aus 3,4-Diamino-pyridin und 2-Methoxy-6-methylmercapto-nicotinsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

35

Ausbeute: 4% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 170—173°C  
 Berechnet: C 57,34, H 4,44, N 20,58%;  
 Gefunden: C 57,11, H 4,21, N 20,82%.

40

## Beispiel 5

45

### 8-(2-Ethoxy-6-methoxy-3-pyridyl)-purin

Hergestellt aus 4,5-Diamino-pyrimidin und 2-Ethoxy-6-methoxy-nicotinsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

50

Ausbeute: 65% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: ab 218°C  
 Berechnet: C 50,72, H 4,58, N 22,76, Cl 11,52%;  
 Gefunden: C 51,02, H 4,53, N 22,46, Cl 11,50%.

55

## Beispiel 6

60

### 2-(2-Ethoxy-6-methoxy-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 2-Ethoxy-6-methoxy-nicotinsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

65

Ausbeute: 31% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 220—222°C  
 Berechnet: C 54,81, H 4,93, N 18,26, Cl 11,56%;  
 Gefunden: C 55,08, H 4,94, N 18,05, Cl 11,85%.

70

## Beispiel 7

65

### 2-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 2,6-Dimethoxy-nicotinsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

5 Ausbeute: 60% der Theorie,  
Schmelzpunkt: ab 210°C  
Berechnet: C 53,33, H 4,48, N 19,14, Cl 12,11%;  
Gefunden: C 53,51, H 4,41, N 18,92, Cl 11,80%.

### Beispiel 8

10 8-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-purin

Hergestellt aus 4,5-Diamino-pyrimidin und 2,6-Dimethoxy-nicotinsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

15 Ausbeute: 24% der Theorie,  
Schmelzpunkt: ab 203°C  
Berechnet: C 49,07, H 4,12, N 23,85, Cl 12,07%;  
Gefunden: C 48,97, H 4,19, N 23,88, Cl 11,22%.

### Beispiel 9

20 2-(2-Amino-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 2-Amino-nicotinsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

25 Ausbeute: 8,5% der Theorie,  
Schmelzpunkt: >250°C  
Berechnet: C 41,21, H 3,77, N 21,84%;  
Gefunden: C 41,30, H 3,68, N 21,72%.

### Beispiel 10

30 8-(2,6-Dimethylmercapto-3-pyridyl)-purin

35 Hergestellt aus 4,5-Diamino-pyrimidin und 2,6-Dimethylmercapto-nicotinsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 20% der Theorie,  
Schmelzpunkt: 240–242°C  
40 Berechnet: C 49,80, H 3,83, N 24,20, S 22,16%;  
Gefunden: C 49,96, H 4,19, N 23,95, S 22,40%.

### Beispiel 11

45 2-(2,6-Dimethylmercapto-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 2,6-Dimethylmercapto-nicotinsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

50 Ausbeute: 23% der Theorie,  
Schmelzpunkt: ab 195°C  
Berechnet: C 54,14, H 4,19, N 19,43, S 22,24%;  
Gefunden: C 53,99, H 4,39, N 18,78, S 23,80%.

### Beispiel 12

~~2-(5-Methyl-thiophen-2-yl)-IH-imidazo[4,5-b]pyridin~~

60 Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 5-Methyl-thiophen-2-carbonsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 10% der Theorie,  
Schmelzpunkt: 254–255°C  
Berechnet: C 61,37, H 4,21, N 19,52%;  
65 Gefunden: C 61,51, H 4,20, N 19,69%.

## Beispiel 13

## 2-(1-Acetyl-5-methyl-pyrazol-3-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 1-Acetyl-5-methyl-pyrazol-3-carbonsäure in Phosphoroxychlorid 5  
analog Beispiel 1.

Ausbeute: 6% der Theorie,  
Schmelzpunkt: 250–252°C  
Berechnet: C 59,74, H 4,60, N 29,03%;  
Gefunden: C 59,59, H 4,73, N 28,82%. 10

## Beispiel 14

## 2-(5-Methyl-pyrazol-3-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin 15

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 1-Acetyl-5-methyl-pyrazol-3-carbonsäure in Phosphoroxychlorid  
analog Beispiel 1.

Ausbeute: 11% der Theorie,  
Schmelzpunkt: > 250°C  
Berechnet: C 60,29, H 4,55, N 35,15%;  
Gefunden: C 60,25, H 4,64, N 35,15%. 20

## Beispiel 15

## 2-(1,5-Dimethyl-pyrazol-3-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin 25

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 1,5-Dimethyl-pyrazol-3-carbonsäure in Phosphoroxychlorid analog  
Beispiel 1. 30

Ausbeute: 42% der Theorie,  
Schmelzpunkt: > 250°C  
Berechnet: C 61,96, H 5,20, N 32,84%;  
Gefunden: C 62,00, H 5,23, N 33,01%. 35

## Beispiel 16

## 8-(1,5-Dimethyl-pyrazol-3-yl)-purin 40

Hergestellt aus 4,5-Diamino-pyrimidin und 1,5-Dimethyl-pyrazol-3-carbonsäure in Phosphoroxychlorid ana-  
log Beispiel 1.

Ausbeute: 30% der Theorie,  
Schmelzpunkt: > 250°C  
Berechnet: C 56,06, H 4,71, N 39,23%;  
Gefunden: C 55,83, H 4,56, N 39,26%. 45

## Beispiel 17

## 2-(4-Methyl-isooxazol-3-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin 50

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 5-Methyl-isooxazol-3-carbonsäure in Phosphoroxychlorid analog  
Beispiel 1. 55

Ausbeute: 5,5% der Theorie,  
Schmelzpunkt: ab 240°C (sintern)  
Berechnet: C 60,00, H 4,03, N 27,99%;  
Gefunden: C 59,82, H 4,16, N 28,01%. 60

## Beispiel 18

## 2-(5-Methyl-isooxazol-3-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 5-Methyl-isooxazol-3-carbonsäure in Phosphoroxychlorid analog 65  
Beispiel 1.

Ausbeute: 22,5% der Theorie,

Schmelzpunkt: > 250°C  
 Berechnet: C 60,00, H 4,03, N 27,99%; ~  
 Gefunden: C 60,26, H 4,20, N 28,12%.

5

## Beispiel 19

## 2-(1-Methylaminocarbonyl-5-methyl-pyrazol-3-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 1-Methylaminocarbonyl-5-methyl-pyrazol-3-carbonsäure in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 4% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: > 250°C  
 Berechnet: C 56,24, H 4,72, N 32,80%;  
 Gefunden: C 55,98, H 4,59, N 32,91%.

20 Hergestellt aus 4,5-Diamino-pyrimidin und 2,6-Dichlor-isonicotinsäurechlorid in Phosphoroxychlorid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 13% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: > 250°C  
 Berechnet: C 45,14, H 1,88, N 26,32, Cl 26,65%;  
 Gefunden: C 45,21, H 2,04, N 26,20, Cl 26,85%.

## Beispiel 21

## 30 8-(2-Hydroxy-6-methoxy-3-pyridyl)-purin-hydrobromid

Zu einer Suspension von 2,0 g (7,78 mMol) 8-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-purin in 80 ml 1,2-Dichloräthan werden bei -50°C 1,9 ml Bortribromid zugetropft. Danach wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und unter Eiskühlung werden 10 ml eines Äthanol-Wasser-Gemisches (1 : 1) hinzugegeben, wobei das Produkt als Hydrobromid ausfällt, das durch Umkristallisation aus Dimethylformamid gereinigt wird.

Ausbeute: 950 mg (37,7% der Theorie),  
 Schmelzpunkt: > 250°C  
 Berechnet: C 40,76, H 3,11, N 21,61, Cl 24,66%;  
 Gefunden: C 40,85, H 3,32, N 21,45, Cl 24,65%.

## Beispiel 22

## 45 2-(Thiophen-2-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und Thiophen-2-carbonsäure analog Beispiel 1.

Ausbeute: 43,0% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 256–262°C  
 Berechnet: C 50,53, H 3,39, N 17,68, Cl 14,92%;  
 Gefunden: C 50,72, H 3,42, N 17,88, Cl 14,69%.

## Beispiel 23

## 55 2-(Furan-2-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und Furan-2-carbonsäure analog Beispiel 1.

Ausbeute: 42,0% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 284°C  
 Berechnet: C 54,19, H 3,64, N 18,96, Cl 16,00%;  
 Gefunden: C 54,25, H 3,71, N 18,66, Cl 15,99%.

## 65 Beispiel 24

## 2-(5-Methyl-furan-2-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 5-Methyl-furan-2-carbonsäure analog Beispiel 1.

Ausbeute: 32,3% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 215–220°C  
 Berechnet: C 56,06, H 4,28, N 12,83, Cl 15,04%;  
 Gefunden: C 56,01, H 4,11, N 12,78, Cl 15,11%. 5

### Beispiel 25

2-[2-(Piperidin-1-yl)-3-pyridyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-dihydrochlorid 10

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 2-(Piperidin-1-yl)-pyridin-3-carbonsäure analog Beispiel 1.

Ausbeute: 40,4% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 248–252°C 15  
 Berechnet: C 54,87, H 4,89, N 19,99%;  
 Gefunden: C 55,10, H 5,10, N 19,98%.

### Beispiel 26

2-[2-(Piperidin-1-yl)-5-pyridyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-dihydrochlorid 20

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 2-(Piperidin-1-yl)-pyridin-5-carbonsäure analog Beispiel 1.

Ausbeute: 38,3% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: >250°C 25  
 Berechnet: C 54,55, H 5,44, N 19,88, Cl 20,13%;  
 Gefunden: C 54,80, H 5,56, N 19,70, Cl 20,50%.

### Beispiel 27

2-[2-(Morpholin-4-yl)-3-pyridyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-dihydrochlorid 30

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 2-(Morpholino-4-yl)-pyridin-3-carbonsäure analog Beispiel 1. 35

Ausbeute: 39,5% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 246–248°C  
 Berechnet: C 50,86, H 4,84, N 19,77, Cl 20,02%;  
 Gefunden: C 51,10, H 4,85, N 19,75, Cl 19,75%. 40

### Beispiel 28

2-[2-(Morpholin-4-yl)-5-pyridyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2,3-Diamino-pyridin und 2-(Morpholino-4-yl)-pyridin-5-carbonsäure analog Beispiel 1. 45

Ausbeute: 7,5% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 224–226°C  
 Berechnet: C 50,86, H 4,84, N 19,77, Cl 20,02%;  
 Gefunden: C 50,60, H 4,89, N 19,78, Cl 19,90%. 50

### Beispiel 29

2-(6-Chlor-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin 55

Ein Gemisch aus 3,52 g (20 mMol) 6-Chlornicotinsäurechlorid und 2,17 g (20 mMol) 2,3-Diaminopyridin wird in 40 ml Phosphoroxychlorid 6 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Danach wird mit 100 ml Eiswasser zersetzt, die Lösung mit Ammoniak alkalisch gestellt und das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 36,9% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: >270°C  
 Berechnet: C 57,28, H 3,06, N 24,29%;  
 Gefunden: C 57,20, H 3,11, N 24,10%. 60

### Beispiel 30

2-(2-Chlor-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin 65

Hergestellt analog aus Beispiel 29 aus 2-Chlornicotinsäurechlorid und 2,3-Diaminopyridin in Phosphoroxychlorid.

Ausbeute: 26,0% der Theorie,  
 5 Schmelzpunkt: 209–211°C  
 Berechnet: C 57,28, H 3,06, N 24,29, Cl 15,37%;  
 Gefunden: C 57,88, H 3,16, N 24,31, Cl 15,55%.

## Beispiel 31

10 2-(6-Hydroxy-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-b]pyridin

Ein Gemisch aus 1,4 g (6,0 mMol) 2-(6-Chlor-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-b]pyridin, 20 ml n-Propanol, 20 ml Wasser und 2,4 g Natriumhydroxid wird 15 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Eisessig neutralisiert, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

15 Ausbeute: 62,8% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: > 260°C  
 Berechnet: C 62,26, H 3,80, N 26,40%;  
 20 Gefunden: C 62,45, H 3,84, N 26,45%.

## Beispiel 32

25 2-(2-Hydroxy-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-b]pyridin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 2-(2-Chlor-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-b]pyridin und 2N Natronlauge analog Beispiel 31.

30 Ausbeute: 26,9% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: > 260°C  
 Berechnet: C 51,29, H 4,20, N 10,32, Cl 21,75%;  
 Gefunden: C 51,40, H 4,29, N 10,07, Cl 21,97%.

## Beispiel 33

35 2-(6-Methoxy-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-b]pyridin

1,0 g (4,34 mMol) 2-(6-Chlor-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-b]pyridin wird in einer Lösung von Natriummethylat, hergestellt aus 115 mg (5,0 mMol) Natrium in 20 ml Methanol, sechs Stunden lang in einem Druckgefäß auf 40 180°C erhitzt. Danach wird das Methanol abdestilliert, der Rückstand mit 40 ml Wasser versetzt und mit 2 n Salzsäure schwach angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser, dann mit Aceton und Äther gewaschen und anschließend getrocknet.

45 Ausbeute: 530 mg (54% der Theorie),  
 Schmelzpunkt: > 250°C  
 Berechnet: C 63,72, H 4,46, N 24,77%;  
 Gefunden: C 63,63, H 4,50, N 24,67%.

## Beispiel 34

50 8-(6-Methoxy-3-pyridyl)-purin

Hergestellt aus 8-(6-Chlor-3-pyridyl)-purin und Natrium-methylat analog Beispiel 33.

55 Ausbeute: 42% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: > 250°C  
 Berechnet: C 58,15, H 3,99, N 30,82%;  
 Gefunden: C 57,95, H 3,89, N 30,85%.

## Beispiel 35

60 8-(2,4-Dimethoxy-5-pyridyl)-purin

Hergestellt aus 8-(2,4-Dichlor-5-pyridyl)-purin und Natrium-methylat analog Beispiel 33.

65 Ausbeute: 48% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: > 250°C  
 Berechnet: C 56,03, H 4,31, N 27,22%;  
 Gefunden: C 55,85, H 4,40, N 26,94%.

## Beispiel 36

## 2-(2,4-Dimethoxy-5-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 2-(2,4-Dichlor-5-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin und Natrium-methylat analog Beispiel 33. 5

Ausbeute: 40% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 238–240°C  
 Berechnet: C 60,93, H 4,72, N 21,86%;  
 Gefunden: C 60,75, H 4,91, N 21,96%. 10

## Beispiel 37

## 2-(2-N,N-Dimethylamino-6-methoxy-4-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid 15

Hergestellt aus 2-(2-Chlor-6-methoxy-4-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-hydrochlorid und Dimethylamin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 22,5% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 191–193°C 20  
 Berechnet: x HCl x 2H<sub>2</sub>O: C 53,42, H 5,44, N 22,25, Cl 11,26%;  
 Gefunden: C 53,30, H 5,33, N 23,15, Cl 11,20%.

## Beispiel 38

## 2-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-3-pyridyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-trihydrochlorid 25

Hergestellt aus 2-(2-Chlor-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin und 4-Methyl-piperazin analog Beispiel 2.

Ausbeute: 68,4% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 243–246°C 30  
 Berechnet: x 3 HCl x H<sub>2</sub>O: C 45,57, H 5,50, N 19,93, Cl 25,22%;  
 Gefunden: C 45,25, H 5,82, N 19,78, Cl 24,95%.

## Beispiel 39

## 2-[2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-5-pyridyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt aus 2-(2-Chlor-5-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin und 4-Methyl-piperazin analog Beispiel 2. 40

Ausbeute: 95,7% der Theorie,  
 Schmelzpunkt: 248–250°C  
 Berechnet: C 65,29, H 6,16, N 28,55%;  
 Gefunden: C 65,10, H 6,16, N 28,50%. 45

## Beispiel A

## Tabletten zu 100 mg 2-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	50,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	5,0 mg
Carboxymethylcellulose	19,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	175,0 mg

50

55

Feuchtsiebung: 1,5 mm  
 Trocknen: Umlufttrockenschrank 50°C  
 Trockensiebung: 1 mm

60

Dem Granulat die restlichen Hilfsstoffe zumischen und Endmischung zu Tabletten verpressen.

Tablettengewicht: 175 mg  
 Stempel: 8 mm

65

## Beispiel B

Dragées zu 50 mg 2-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-c]pyridin

5 Zusammensetzung: 1 Dragéekern enthält:

10	Wirksubstanz	50,0 mg
	Maisstärke getr.	20,0 mg
	Lösliche Stärke	2,0 mg
	Carboxymethylcellulose	7,0 mg
	Magnesiumstearat	1,0 mg
		<u>80,0 mg</u>

Wirkstoff und Stärke mit wässriger Lösung der löslichen Stärke gleichmäßig befeuchten.

15 Feuchtsiebung: 1,0 mm

Trockensiebung: 1,0 mm,

Trocknung: 50°C im Umlufttrockenschrank

20 Granulat und restliche Hilfsstoffe mischen und zu Kernen verpressen.

Kerngewicht: 80 mg

Stempel: 6 mm

Wölbungsradius: 5 mm

25 Die fertigen Kerne werden auf übliche Weise mit einem Zuckerüberzug im Dragierkessel versehen.  
Dragéegewicht: 120 mg.

## Beispiel C

30 Suppositorien zu 75 mg 2-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-c]pyridin

1 Zäpfchen enthält:

75,0 mg

35 Wirksubstanz

Zäpfchenmasse

(z. B. Witepsol H 19 und Witepsol W 45)

1625,0 mg

1700,0 mg

## Herstellungsverfahren

40 Die Zäpfchenmasse wird geschmolzen. Bei 38°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 35°C abgekühlt und in vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

45 Zäpfchengewicht: 1,7 g

## Beispiel D

Ampullen zu 50 mg 2-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-c]pyridin

50 1 Ampulle enthält:

55	Wirksubstanz	50,0 mg
	Ethoxilierte Hydroxystearinsäure	750,0 mg
	1,2-Propylenglykol	1000,0 mg
	Dest. Wasser ad	5,0 mg

## Herstellungsverfahren

60 Die Wirksubstanz wird in 1,2-Propylenglykol und thoxyllierter Hydroxystearinsäure gelöst, dann mit Wasser auf das angegebene Volumen aufgefüllt und steril filtriert.

Abfüllung: in Ampullen zu 5 ml  
Sterilisation: 20 Minuten bei 120°C

## Beispiel E

65 Tropfen zu 100 mg 2-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-IH-imidazo[4,5-c]pyridin

Wirksubstanz	1,0 g	
p-Oxybenzoësäuremethyllester	0,035 g	
p-Oxybenzoësäurepropylester	0,015 g	5
Anisöl	0,05 g	
Menthol	0,06 g	
Saccharin-Natrium	1,0 g	
Glycerin	10,0 g	
Ethanol	40,0 g	
Dest. Wasser ad	100,0 ml	10

## Herstellungsverfahren

Die Benzoësäureester werden in Ethanol gelöst und anschließend das Anisöl und das Menthol zugegeben.  
 Dann wird die Wirksubstanz, Glycerin und Saccharin-Natrium im Wasser gelöst zugegeben. Die Lösung wird  
 anschließend klar filtriert.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65